



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260312

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260312>

China Journal of General Surgery, 2026, 35(7):1441-1452.

· 文献综述 ·

环境内分泌干扰物在代谢功能障碍相关脂肪性肝病 发生发展中的作用及机制研究进展

张延泽^{1, 3}, 陈旭永^{1, 3}, 王敏^{1, 2, 3}

(中南大学湘雅医院 1. 内分泌科 3. 国家老年疾病临床医学研究中心, 湖南 长沙 410008; 2. 北京大学深圳医院 内分泌科, 广东 深圳 518036)

摘 要

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MASLD) 已成为全球最常见的慢性肝病之一, 其患病率持续升高, 仅以肥胖、胰岛素抵抗等传统代谢危险因素尚难以完全解释疾病负担的快速增长。近年来, 环境内分泌干扰物 (EDC) 作为潜在环境危险因素受到广泛关注。大量流行病学研究提示, 双酚类、邻苯二甲酸酯类、全氟/多氟烷基物质、持久性有机污染物及重金属等多种 EDC 暴露与肝脂肪变性、肝功能异常及肝纤维化风险增加相关。机制研究表明, EDC 可通过干扰核受体介导的转录调控、诱导线粒体功能障碍及氧化应激、破坏肠道菌群稳态和肠-肝轴功能, 并可能经表观遗传调控产生长期甚至跨代影响, 共同促进 MASLD 发生发展。同时, 减少环境暴露、优化生活方式及靶向相关代谢通路等干预策略具有潜在应用价值, 但目前缺乏针对 EDC 相关 MASLD 的特异性生物标志物及高质量临床证据。本文综述 EDC 与 MASLD 相关流行病学证据、分子机制及防控策略, 并对未来研究方向进行展望, 以期为疾病风险评估、精准防控及临床转化提供参考。

关键词

代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 环境内分泌干扰物; 核受体; 氧化应激; 肠-肝轴; 综述
中图分类号: R575.5

Endocrine-disrupting chemicals in the development and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: mechanisms and research progress

ZHANG Yanze^{1,3}, CHEN Xuyong^{1,3}, WANG Min^{1,2,3}

(1. Department of Endocrinology 3. National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Department of Endocrinology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518036, China)

Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has become one of the most prevalent chronic liver diseases worldwide, and conventional metabolic risk factors alone cannot fully account for its rapidly increasing disease burden. In recent years, endocrine-disrupting chemicals (EDCs) have

基金项目: 广东省深圳市“医疗卫生三名工程”基金资助项目 (SZSM202411024); 国家自然科学基金资助项目 (82270930, 82571032); 北京大学深圳医院科研基金资助项目 (KYQD2026002)。

收稿日期: 2026-06-02; **修订日期:** 2026-07-22。

作者简介: 张延泽, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事内分泌代谢疾病及发病机制方面的研究。

通信作者: 王敏, Email: wangmin43@szxhy.com

emerged as important environmental risk factors for MASLD. Increasing epidemiological evidence suggests that exposure to bisphenols, phthalates, per- and polyfluoroalkyl substances, persistent organic pollutants, and heavy metals is associated with hepatic steatosis, liver enzyme abnormalities, and liver fibrosis. Experimental studies indicate that EDCs contribute to MASLD by disrupting nuclear receptor-mediated transcriptional regulation, inducing mitochondrial dysfunction and oxidative stress, impairing gut microbiota homeostasis and the gut-liver axis, and potentially exerting long-term or transgenerational effects through epigenetic mechanisms. Preventive strategies aimed at reducing environmental exposure, optimizing lifestyle interventions, and targeting metabolic pathways may offer therapeutic potential; however, specific biomarkers and high-quality clinical evidence for EDC-related MASLD remain limited. This review summarizes the epidemiological evidence, molecular mechanisms, and prevention strategies linking EDCs to MASLD, and discusses future research priorities to facilitate risk assessment, precision prevention, and clinical translation.

Key words

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; Endocrine-Disrupting Chemicals; Nuclear Receptors; Oxidative Stress; Gut-Liver Axis; Review

CLC number: R575.5

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), 前称非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 已成为全球最常见的慢性肝病之一^[1-2]。随着肥胖和2型糖尿病等代谢性疾病的流行, MASLD患病率也持续上升, 并可逐步进展为代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)、肝硬化及肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。因其还与心血管疾病、2型糖尿病和肝胆恶性肿瘤等结局相互关联, 目前已成为重要的公共卫生问题^[3-7]。传统危险因素, 如肥胖、胰岛素抵抗和不良生活方式等, 虽然在MASLD的发生发展中发挥重要作用, 但尚难以完全解释其在全球范围内快速增长的趋势^[8]。近年来, 环境内分泌干扰物 (endocrine-disrupting chemicals, EDC) 作为潜在环境危险因素逐渐受到关注^[9]。已有研究^[10-11]提示, EDC暴露可能与肝脏脂质代谢异常及炎症反应相关, 但相关流行病学证据与分子机制仍缺乏系统整合。因此, 本文对EDC与MASLD相关的研究进展进行综述, 以期后续机制研究与风险评估提供参考。

1 EDC与MASLD相关的流行病学证据

1.1 全球/区域MASLD流行趋势

MASLD涵盖从单纯性肝脂肪变性到MASH的

连续病理过程, 后者可进一步进展为肝纤维化、肝硬化乃至HCC^[6]。流行病学调查显示, 2016—2019年全球成人MASLD患病率已达38%, 较1990—2006年增加约50%, 现已成为全球最常见的慢性肝病之一, 且仍有持续上升趋势^[12-13]。不同地区的MASLD患病率因受饮食结构、肥胖流行水平、人口学特征及社会经济发展模式等因素影响而存在显著差异: 拉丁美洲患病率最高, 可达44.4%; 西欧地区相对较低, 约为25.1%^[14-15]; 亚洲尤其是中国的疾病负担呈持续上升态势^[15-17]。目前, 随着对病毒性肝炎防控力度的加大, MASLD在终末期肝病和原发性肝癌病因构成中的相对比例增加, 对公共卫生系统构成持续压力。

1.2 主要EDC的类别、来源及暴露特征

EDC是指能够干扰人体内源性激素合成、分泌、运输、代谢或与其受体结合, 从而破坏内分泌稳态并引发生理功能异常的外源性化学物质, 因其来源广泛、暴露途径复杂而成为人群终生潜在接触的重要环境污染物^[18-19]。世界卫生组织和联合国环境规划署早在2013年就将EDC认定为全球公共健康挑战, 并指出其与代谢综合征、肥胖、2型糖尿病及肝脏疾病密切相关^[9, 20]。表1系统总结了EDC的主要类别、代表物质、来源、暴露途径、生物学特性及与代谢性疾病的关联。

总体而言, EDC暴露具有高度普遍性, 其来源广泛涉及食物、水源、空气、日用品及医疗器

械等多个领域,使人群在整个生命周期中几乎不可避免地通过饮食摄入、吸入、皮肤接触、胎盘及乳汁垂直传播等多种途径接触多种化学物质^[21-22]。从生物学特性的角度看,EDC 多呈现低剂量效应,即可在远低于传统毒理学阈值的水平下影响激素信号通路。这得益于其多靶点作用模式及核受体(nuclear receptor, NR)与炎症小体、微生态信号间的交叉调控^[23-25]。

表 1 主要 EDC 的暴露特征及与代谢性疾病的关联

Table 1 Exposure characteristics of major EDCs and their associations with metabolic diseases

主要类别	代表物质	来源	暴露途径	生物学特性	与代谢性疾病的关联
双酚类(BP)	双酚 A (BPA)、双酚 S、双酚 F	聚碳酸酯塑料、环氧树脂衬里的罐装食品、热敏纸票据等	饮食摄入是主要来源,空气吸入和皮肤接触亦可	半衰期数小时但暴露广泛,雌激素干扰物(模拟或拮抗雌激素作用)	胰岛素抵抗、肥胖及 MASLD
邻苯二甲酸酯类(phthalates)	邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸丁苄酯	增塑剂,广泛存在于塑料制品、食品包装、化妆品及医疗器械	饮食、空气吸入和皮肤接触	24~48 h 以内以葡萄糖醛酸缀合物的形式从尿液中排出,多为雄激素干扰物(拮抗雄激素作用或抑制其合成)	胰岛素抵抗、肥胖及肝酶升高
全氟/多氟烷基类(PFAS)	全氟辛酸、全氟辛烷磺酸、全氟己烷磺酸	防水防油涂层、不粘锅、消防泡沫	饮食摄入是主要来源	极高的环境持久性和体内半衰期(可达数年)	MASLD 及肝酶异常
持久性有机污染物(POPs)	多氯联苯(PCB)、二噁英、多溴二苯醚、多环芳烃(PAH)、有机氯农药	工业排放、农药残留、海产品	饮食摄入是主要来源(生物链富集),空气吸入和皮肤接触亦可	高度脂溶性、难降解,可在人体脂肪组织长期累积	肝脂肪变性及肝纤维化
重金属	铅、镉、汞、砷、锡等	天然来源和工业活动	饮食摄入是主要来源(生物链富集),空气吸入和皮肤接触亦可	生物富集和生物放大效应,可取代必需金属离子,可诱导氧化应激	肝脂肪变性及 MASLD

1.3 人群研究:EDC 暴露与肝脂肪变性、炎症、转氨酶升高、纤维化关联

现有大量横断面研究及部分前瞻性研究^[26-27]提示,EDC 暴露水平与肝脂肪沉积、血清转氨酶升高及肝纤维化相关指标之间可能存在关联。总体而言,不同类别 EDC 在人群中的暴露水平与代谢异常及肝脏相关表型呈一定的相关趋势,但不同研究间的结果存在异质性。

具体来看,BP 化合物尤其是 BPA 与肝脂肪变性之间的关联报道较为常见,多项基于人群调查的数据^[26,28-29]表明,尿 BPA 升高与脂肪肝病率、丙氨酸氨基转移酶升高及胰岛素抵抗呈正相关。邻苯二甲酸酯代谢物水平与肝酶异常、腹型肥胖及脂肪肝病率之间也观察到一定的剂量-反应关系,部分关联在肥胖人群中更显著^[28-30]。然而,由于 BPA 和邻苯二甲酸酯的半衰期较短,单次尿样仅能反映近期暴露,难以代表导致慢性肝病的长期剂量,同时也可能因采样时点不同而削弱真实关联。PFAS 的研究结果更为复杂:横断面研究提示其与肝脏脂肪沉积及血脂异常相关,另有前瞻

性研究^[31-32]提示其与未来肝功能异常风险增加有关。POPs (如 PCB 和二噁英等)亦被报道与肝纤维化标志物升高及 MASH 风险增加相关^[27,33]。然而,这些报道多以横断面研究为主,无法确认暴露与结局的时序和因果关系。同时,由于现实中人群多处于 EDC 混合暴露状态,单一化合物模型可能忽视其交互作用。此外,研究^[34-36]还发现,围产期及青春期等关键发育阶段的暴露亦可能对成年期代谢结局产生长期影响,但目前尚缺乏从早期暴露持续随访至成年肝脏结局的队列。因此,现有证据虽然提示 EDC 可能作为 MASLD 发生发展的潜在环境危险因素,却尚不能确定其在人群疾病负担中的独立贡献大小。

2 EDC 促进 MASLD 发生发展的机制

近年来的实验研究^[37-38]提示,EDC 可能通过多条生物学通路参与 MASLD 的发生发展。其中,NR 介导的转录调控被认为是重要机制之一。EDC 可作为 NR 的外源性配体,干扰脂质合成、脂肪酸氧

化及脂质输出相关基因的表达,从而影响肝脏脂质稳态^[11]。除NR信号外,EDC还可能通过影响线粒体功能、诱导氧化应激以及调节肠-肝轴信号通路,参与脂质沉积和炎症反应过程^[37,39]。此外,围

产期暴露可能通过表观遗传调控对代谢稳态产生长期影响^[40-41]。图1系统总结了EDC促进MASLD发生发展的机制。然而,上述机制证据主要来源于动物和体外实验,仍需更多人群研究加以验证。

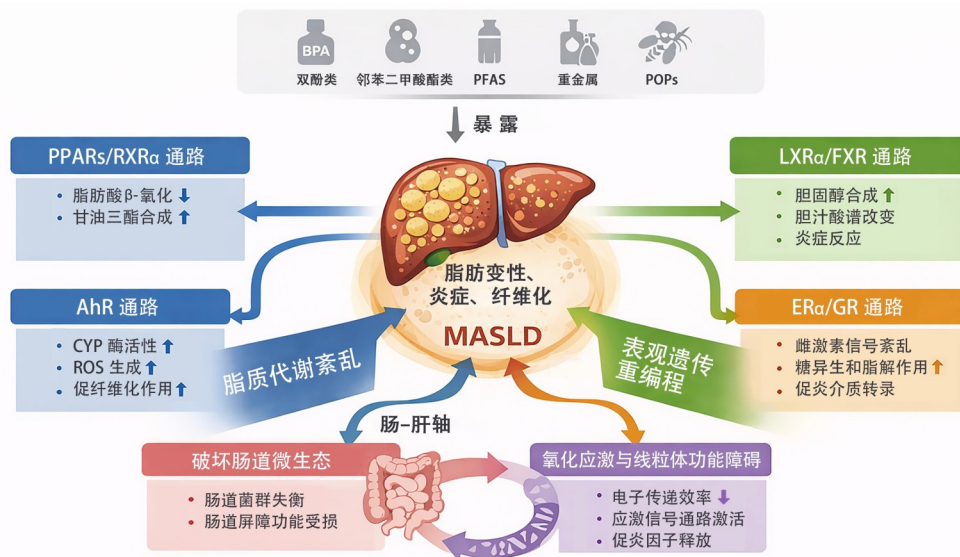


图1 EDC促进MASLD发生发展的机制

Figure 1 Proposed mechanisms by which EDCs promote the development and progression of MASLD

2.1 NR介导的转录重编程

EDC影响肝脏脂质稳态最直接的方式是干扰NR调控的转录程序。在基因组层面,NR通过与靶基因启动子结合并招募共激活或共抑制因子调控转录,而EDC可模拟或拮抗内源性配体,干扰这一调控系统,上调脂肪酸摄取、去饱和、甘油三酯合成及VLDL装配相关基因,同时抑制脂肪酸氧化相关基因表达^[22,25,42]。关键受体包括孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)、肝X受体(liver X receptor, LXR)、芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)、过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)、甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)、法尼醇X受体α(farnesoid X receptor α, FXRα)和组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)等,其多与RXR形成异二聚体,通过染色质重塑调控基因可及性^[24-25,43-44]。此外,雌激素受体(estrogen receptor, ER)、雄激素受体(androgen receptor, AR)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)等类固醇受体还可介导非基因组信号,快速激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB或Akt)通路,改

变下游转录^[25,45]。不同EDC对受体亲和力不同,但在真实混合暴露条件下,可通过RXR这一枢纽产生叠加效应,放大代谢失衡^[42]。NR及其共调节因子还参与能量代谢,影响脂质代谢平衡的同时削弱肝脏对营养过剩的适应能力,使可逆的脂滴积累更易进展为慢性炎症和纤维化^[22,46]。

2.1.1 PPAR/RXRα通路 PPAR家族与RXRα形成的异二聚体在肝脏脂质代谢中占据核心地位,是EDC最常见也是最敏感的靶点之一。有三种亚型:PPARα、PPARδ/β和PPARγ。PPARα主要在肝脏中表达,参与脂肪酸摄取和β-氧化;PPARγ主要在脂肪组织中表达,负责脂肪细胞分化和脂质储存^[43]。研究^[47-50]表明,PFAS等化合物可在啮齿类动物中明显激活PPARα,邻苯二甲酸酯和有机锡则可激活PPARγ/RXR并上调其下游脂肪酸合酶(FASN)、固醇调节元件结合蛋白1c(SREBP-1c)等脂质生成基因表达。然而,“PPAR被激活”并不等同于“肝脂肪沉积”。事实上,短期PPARα激活可增强脂肪酸β-氧化,适度PPARγ激活可降低异位脂质负荷,但随着暴露剂量增大和时间延长,或处于营养过剩(如高脂饮食、肥胖)条件下,线粒体能量代谢受限,最终导致脂质积累^[47-48]。值

得注意的是,啮齿类动物与人类PPAR α 敏感性及靶基因谱存在差异,人源化PPAR α 模型的结果也提示物种外推仍需谨慎^[48]。

2.1.2 LXR α /RXR α 通路 LXR α 兼具胆固醇感应和脂质生成调控功能。EDC暴露会过度激活肝细胞LXR α /RXR α 并上调其下游SREBP-1c、FASN、ACC、SCD1等脂肪生成基因的转录,导致脂质合成增强和肝内脂滴积累^[51]。PCB和BP化合物还可以通过改变胆汁酸谱和氧化还原状态及抑制AMPK活性间接激活该通路,使脂肪生成与氧化之间的代谢平衡向合成方向偏移^[52-53]。LXR α 的过度激活还会削弱胆固醇外排与抗炎反馈,使肝脏更易进入炎症状态并加速向MASH进展^[54]。不过,上述效应具有明显的组织依赖性:肝脏LXR α 持续激活倾向于促脂,而肠道LXR α 激活在部分动物模型中反而能改善肠道屏障和MASH表型^[54]。此外,肠道菌群改变引起的胆汁酸谱变化亦可经FXR-FGF15/19轴反向调控LXR α ,形成闭环调控^[55-57],这一组织间回路也表明,同一受体在不同细胞中的效应可能相反,决定结局的是受体激活的位置、持续时间和代谢背景。

2.1.3 ER α /糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)通路 ER α 与GR在调控肝脏能量代谢、炎症反应与性别特异性脂肪分布中发挥关键作用,是BPA和邻苯二甲酸酯的主要靶点,其作为弱雌激素样物质可以通过改变雌激素信号时序和强度,引发脂质代谢失衡^[26]。雌激素本应具有维持肝脏脂质稳态的作用,而当ER α 被EDC结合后,会导致MAPK和PI3K/Akt途径被激活^[58-59],上调促炎介质转录和促脂基因表达,引发炎症反应和肝脂沉积^[26,58-59]。此外,部分邻苯二甲酸酯还可增强GR介导的糖异生与脂解过程,增加肝脏脂肪酸负荷的同时促进内源性糖皮质激素样效应,使肝脏不断地将多余的糖转化为脂肪,从而更易引发脂肪变性^[60]。这些效应高度依赖性别、年龄、内源性激素水平和暴露时序,同一化合物在青春期、妊娠期与绝经后期人群中未必产生相同方向的代谢结果^[61]。发育期ER/GR信号和DNA甲基化、组蛋白修饰之间可能相互作用,形成较持久的转录记忆^[40,62]。但现有证据多来自高剂量接触或特定发育阶段的动物模型,尚不能据此推断一般成人低剂量暴露必然造成同等强度的肝脏效应。

2.1.4 AhR 通路 AhR是POPs(如TCDD、PCB、

PAH)的关键靶点,其激活对肝脏解毒作用、炎症反应、免疫稳态及能量代谢具有显著影响^[63]。毒性配体持续激活AhR可诱导CYP1A1、CYP1B1等参与肝脏解毒的细胞色素P450酶基因的表达,产生大量活性氧(ROS),导致脂质过氧化、线粒体功能下降及谷胱甘肽耗竭,同时还能抑制PPAR α 及其下游 β -氧化途径,促进肝损伤与脂滴形成^[63-65]。但AhR并非单纯的“有害受体”,其效应具有配体、细胞类型和持续时间依赖性。部分非毒性或微生物来源的吡咯类配体可维持黏膜免疫稳态,特定条件下AhR激活还可能诱导肝星状细胞铁死亡而缓解肝纤维化^[66-67]。值得注意的是,现有研究常以CYP1A1等下游分子的升高作为AhR参与肝损伤的依据,但这种通路激活标志并不能证明AhR是疾病进展的直接驱动因素,其变化也可能只是机体应对外源化学物负荷或既有代谢紊乱的继发性反应,因此仍需通过受体特异性干预和时序性研究进一步厘清因果方向。

总体而言,NR研究解释了EDC“可能如何作用”,但尚未回答一般人群低剂量暴露“实际作用多大”。许多细胞实验暴露浓度高达 $\mu\text{mol/L}$ 级,动物实验给药剂量常达 mg/kg 级,且多为单一化合物、较短时间的暴露。真实世界中人群暴露剂量通常更低,并受到吸收、结合、代谢和排泄的影响。不同物种的PXR、CAR和PPAR配体选择性也不完全相同^[39,46,48]。因此,机制研究应报告培养液名义浓度之外的细胞内有效浓度,并以人群生物监测数据、受体占有率和人源化模型校准剂量,避免用“通路被激活”替代定量风险判断。

2.2 氧化应激与线粒体功能障碍

EDC诱导的氧化应激与线粒体功能障碍被认为可能在脂肪变性向MASH转化过程中发挥重要作用^[68-69]。该通路既可作为NR介导代谢重编程的下游效应,也可能作为相对独立的损伤机制参与肝功能失衡^[70]。多项研究^[68,71]提示,多种EDC可干扰线粒体能量代谢,降低肝细胞代偿能力。在分子层面,EDC可能与线粒体膜蛋白或线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)相互作用,影响电子传递链复合体稳定性,降低电子传递效率并抑制ATP生成^[72]。能量代谢受限可能导致脂肪酸 β -氧化能力下降,未充分氧化的脂肪酸在肝细胞内重新酯化并沉积,形成脂滴积聚^[25,70]。与此同时,线粒体功能受损可破坏氧化还原稳态,增加ROS生

成, 诱导脂质过氧化及膜结构损伤, 进一步影响线粒体膜电位及钙离子稳态^[68,72]。

氧化应激还可激活 JNK、p38 MAPK 等应激信号通路, 并诱导 NLRP3 炎症小体形成^[73-74]。促使 Kupffer 细胞及浸润性巨噬细胞释放 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子^[73], 而炎症又可以反过来抑制胰岛素信号和 PPAR α 介导的 β -氧化, 进一步增加脂质输入与线粒体压力^[73]。此外, 受损 mtDNA 进入胞质后还可持续放大先天免疫反应^[72]。因此, 氧化应激并不是机制链末端的孤立终点, 而是连接代谢重编程、细胞器损伤和炎症放大的反馈节点。

不过, ROS 升高是多种肝损伤共有的非特异性改变, 既可能反映 EDC 诱导的线粒体毒性, 也可能是脂肪变性和代谢压力的继发结果。因此, 仅凭 ROS、丙二醛或抗氧化酶变化难以判定因果链条。剂量外推亦需谨慎, 例如, 针对近期一项 DEHP/MEHP (DEHP 代谢物) 大鼠肠-肝轴研究^[75]采用 DEHP (3 000 mg/kg) 和 MEHP (100 mg/kg) 暴露, 虽有助于识别潜在毒性通路, 却难以代表一般人群的实际内暴露水平。未来应采用贴近人群生物监测浓度的慢性低剂量、混合暴露模型, 并结合原代人肝细胞、肝类器官、人源化动物及生理药代动力学模型, 评估相关线粒体效应是否具有现实暴露意义。

2.3 菌群失调与肠道屏障受损

越来越多的研究提示, EDC 可能通过肠-肝轴参与 MASLD 相关代谢紊乱^[76]。其暴露可能改变肠道菌群组成, 降低双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌比例, 同时增加产脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的革兰氏阴性菌丰度^[77]。但不同研究^[76-77]报道的菌群变化方向并不完全一致, 结果容易受饲料、笼位、性别、宿主基因及测序流程的影响。相较之下, 短链脂肪酸减少、吲哚衍生物改变及胆汁酸转化异常等功能性改变更具一致性, 这些代谢物可作用于 FXR、TGR5、AhR、PXR 和 PPAR α , 进而影响脂质代谢、屏障稳态和免疫反应^[57,78-80]。因此, 与单纯比较菌属丰度相比, 联合检测微生物代谢通路及宿主受体活性更有助于揭示因果机制。

菌群结构改变往往伴随肠道屏障功能受损。研究显示, EDC 暴露可下调紧密连接蛋白 (如 ZO-1、occludin) 表达, 增加肠道通透性, 使 LPS 等内毒素更易进入门静脉并激活 Kupffer 细胞相关炎症通

路 (如 TLR4/NF- κ B), 从而促进胰岛素抵抗、肝脏炎症及纤维化^[81]。此外, 菌群介导的胆汁酸谱改变还可通过 FXR-FGF15/19 轴影响肝脏脂质代谢, 并可能干扰胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)、肽 YY (peptide YY, PYY) 等肠源性激素信号^[78-79], 引发葡萄糖及脂质代谢紊乱。

然而, 现有动物研究常伴随高剂量暴露及明显的体质量变化, 尚难区分肝损伤是由菌群改变直接介导, 还是继发于整体毒性、摄食改变或肥胖。要证实菌群的中介作用, 仍需结合纵向采样、代谢物示踪、抗生素去除及粪菌移植等方法, 并验证关键代谢物能否经特定受体复制或逆转相关表型。总体而言, 现有证据支持 EDC 可能通过重塑肠道微生态及屏障功能参与 MASLD 相关代谢紊乱, 但其在人群低剂量效应中的贡献比例仍不清楚, 有待更多的人群研究进一步验证。

2.4 通路间的交互作用: 从并列机制到代谢稳态网络

上述机制之间存在交互作用。首先, PPAR、LXR、FXR 和 PXR 等受体共享 RXR 及部分共调节因子, EDC 对其中一个受体的占用可能改变其他受体的配体可用性和转录输出。肝脏 LXR 驱动脂质生成后会提高线粒体底物负荷, 线粒体 ROS 又可氧化共调节蛋白并激活 JNK、NF- κ B 和 NLRP3, 使代谢重编程转化为炎症反应。AhR 诱导的 CYP 酶在代谢外源物的同时产生 ROS, 并可抑制 PPAR α 相关 β -氧化, 构成“受体重编程-氧化应激-脂毒性”的放大环路^[38,46,63,67]。

其次, 肠道菌群通过胆汁酸、吲哚衍生物和短链脂肪酸反向调节 FXR、TGR5、AhR、PXR 及 PPAR, EDC 造成的菌群改变因而可能重塑内源性受体配体池。反过来, 肝脏胆汁酸合成、外源物代谢和胆汁排泄变化又会改变肠道微生态。屏障破坏后进入门静脉的 LPS 可激活 TLR4/NF- κ B 并抑制胰岛素和 PPAR α 信号, 使炎症进一步削弱脂肪酸氧化^[57,80,82]。这类双向反馈比“某种 EDC 激活某一受体”的线性模型更能解释营养过剩、肥胖和混合暴露为何可能产生超出单因素的效应。

但这些交互作用目前仍主要由不同实验拼接而成, 并不等于同一暴露条件下已经证明完整因果链。不同化合物的主导节点也可能不同, PFAS 更偏向 PPAR/PXR, 二噁英类更偏向 AhR, 而 BP 可能受 ER 及性别背景影响。后续研究需要在同一现

实剂量模型中进行时间序列采样和节点干预,检验阻断某一受体、清除特定代谢物或纠正菌群后能否中断整条病理链。只有这样,不同通路间的交互作用才能从概念图转化为可证伪、可干预的机制。

3 干预与防控策略

现有证据支持将EDC视为“重要的潜在可干预环境危险因素”,但尚不足以将其列为临床已经确立的MASLD独立病因。因此,防控应分为两个层面:一是基于预防原则减少不必要的暴露;二是按照MASLD指南管理体质量、饮食、运动及心脏代谢危险因素。

个人可以通过减少接触含EDC的用品来降低暴露风险,例如减少食用罐装食品、使用玻璃或不锈钢容器代替塑料容器、改善饮水过滤及选择低EDC含量的日用品等^[40]。公共卫生领域应出台相关政策,从源头上减少EDC暴露。例如,控制EDC在生活用品中的使用上限,推动更安全替代品的开发与利用;加强环境治理,倡导工业源头减排和污水处理技术升级;加强水源净化和食品监管,设立专项资金推广社区滤水器全覆盖;开展公众教育,宣传减少EDC暴露的有效途径^[68]。此外,应加强暴露监测与健康随访,建立环境暴露监测网络,通过长期队列研究跟踪EDC暴露与MASLD相关结局的关联^[37]。同时,积极推动跨部门(环境、卫生、食品、产业监管等)合作和国际协作,共同应对EDC带来的健康挑战。

目前尚无用于诊断“EDC相关MASLD”的公认暴露阈值、生物标志物及病因检测体系,已确诊MASLD者仍应依据指南实施能量限制、运动和减重,并系统管理糖尿病、血脂异常和高血压^[8]。针对NR及代谢通路进行靶向治疗目前仍在探索阶段,例如GLP-1受体激动剂司美格鲁肽可能改善肝脂沉积和炎症反应^[83-84],FXR受体激动剂奥贝胆酸可能调节胆汁酸代谢并改善肝纤维化^[85]。此外,抗氧化与抗炎药物(如维生素E、N-乙酰半胱氨酸等)可能缓解EDC诱导的氧化应激和炎症反应,在部分临床试验中可降低肝酶水平^[86]。微生物调节(益生菌、益生元)有助于恢复菌群平衡和屏

障功能,减少内毒素入肝^[87-88]。饮食干预,如高膳食纤维,特别是可溶性纤维(如燕麦 β -葡聚糖、菊粉、果寡糖等)的摄入可能增加短链脂肪酸生成、促进GLP-1分泌并抑制脂质合成,从而减轻代谢负荷^[89]。然而,这些在EDC高暴露或特定暴露人群中的临床获益仍需前瞻性研究验证^[85, 87-88]。对于职业暴露者、污染地区居民、孕妇和儿童等高危人群可实施通用型干预措施,旨在降低其潜在暴露负荷。

4 局限性与未来研究方向

近年来越来越多的流行病学研究表明EDC与MASLD之间存在显著关联,机制研究也发现EDC可能通过干扰NR信号通路从而扰乱肝脏脂质代谢稳态、诱导线粒体功能障碍和氧化应激从而导致肝脂肪变性和炎症反应、破坏肠道微生态与肠屏障从而通过肠-肝轴间接致病等机制促进MASLD的发生发展。然而,现有研究在因果推断和机制构建方面仍存在一定局限。例如,单一化合物模型无法反映现实生活中的混合暴露,横断面研究难以确定时序和因果关系,单条信号通路的机制拼接不能反映完整的交互作用等。此外,在实践转化方面,目前临床尚缺乏针对诊断EDC相关MASLD的特异性生物标志物和精准评估工具。

未来,研究应向多化合物、多通路、多系统整合的研究模式转变,同时加强这一新兴领域的临床转化。首先,应逐步建立大型多中心纵向出生队列,结合多时间点生物样本、环境监测及生活方式数据,识别关键敏感暴露窗口,并长期随访肝脏影像学、肝功能指标等检验检查结果和临床结局,明确二者的因果关系。其次,推进暴露组学研究,利用高分辨率质谱和先进统计模型刻画剂量-反应关系^[37]。在机制研究层面,整合宏基因组、代谢组、转录组和表观遗传组数据,解析肠-肝轴关键调控节点及早期标志物,为疾病早筛提供理论依据^[90]。最后,加强政策干预效果评估,呼吁建立全球统一的EDC暴露与肝病风险监测数据库,推动跨国数据共享和风险限值制定,以减轻MASLD的全球疾病负担。

5 总结与展望

综合现有证据,EDC对MASLD的影响更可能表现为对代谢稳态网络的持续扰动,而非单一通路或单一靶点作用。通过NR介导的转录重编程、线粒体功能异常与氧化应激、肠-肝轴调控失衡及表观遗传改变等多层级机制,EDC可能在脂质沉积、炎症放大与纤维化进展的连续病理过程中发挥调节作用。这一框架提示,MASLD的病因谱结构正在从单纯代谢失衡向代谢-环境交互作用模式转变。随着环境暴露组学、多组学整合分析及人群纵向队列的发展,未来有望进一步明确EDC在MASLD发生发展中的真实贡献,为环境危险因素纳入MASLD精准防控体系提供理论依据。

作者贡献声明:张延泽负责文献检索及论文撰写;陈旭永负责文章结构设计;王敏负责文章选题、指导及修改,并对论文进行关键性审阅。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202–209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- [2] Owraangi S, Paik JM, Golabi P, et al. Meta-analysis: global prevalence and mortality of cirrhosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025, 61(3):433–443. doi:10.1111/apt.18451.
- [3] Targher G, Corey KE, Byrne CD, et al. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(9): 599–612. doi:10.1038/s41575-021-00448-y.
- [4] 沈震洲, 张海燕, 刘立新. 代谢功能障碍相关脂肪肝病的研究进展[J]. *安徽医药*, 2024, 28(8): 1496–1502. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.08.003.
Shen ZZ, Zhang HY, Liu LX. Research progress of metabolic dysfunction related fatty liver disease[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2024, 28(8): 1496–1502. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.08.003.
- [5] Callans LE, Ivey KL, Chang KM, et al. Diet composition impacts the natural history of steatotic liver disease[J]. *Hepatol Commun*, 2025, 9(7):e0754. doi:10.1097/HC9.0000000000000754.
- [6] Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. Cardiometabolic risk factors in MASLD patients with HCC: the other side of the coin[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1411706. doi:10.3389/fendo.2024.1411706.
- [7] 李宗龙, 陈家璐, 唐玥, 等. 重视代谢功能障碍相关性脂肪性肝病相关肝内胆管癌的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(2):176–183. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.003.
Li ZL, Chen JL, Tang Y, et al. Paying attention to the research of intrahepatic cholangiocarcinoma linked to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(2):176–183. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.003.
- [8] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(5):418–434. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2024, 32(5):418–434. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [9] VoPham T. Environmental risk factors for liver cancer and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2019, 6(1): 50–66. doi:10.1007/s40471-019-0183-2.
- [10] Bernal K, Touma C, Le-Grand B, et al. Assessment of endocrine disruptor impacts on lipid metabolism in a fatty acid-supplemented HepaRG human hepatic cell line[J]. *Chemosphere*, 2024, 349: 140883. doi:10.1016/j.chemosphere.2023.140883.
- [11] Grosso MF, Řehůřková E, Virmani I, et al. Impact of endocrine disruptors on key events of hepatic steatosis in HepG2 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2025, 197: 115241. doi:10.1016/j.fct.2025.115241.
- [12] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4):1335–1347. doi:10.1097/HEP.0000000000000004.
- [13] Paik JM, Kabbara K, Eberly KE, et al. Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults[J]. *Hepatology*, 2022, 75(5):1204–1217. doi:10.1002/hep.32228.
- [14] Teng ML, Ng CH, Huang DQ, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(Suppl):S32–S42. doi:10.3350/cmh.2022.0365.
- [15] Le MH, Yeo YH, Zou BY, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical Bayesian approach[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(4):841–850. doi:10.3350/cmh.2022.0239.
- [16] Tang Y, Gu C. Epidemiological transition of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-related chronic liver disease and

- cirrhosis: a comparative study between China and the global population (1990–2021)[J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1624440. doi: [10.3389/fnut.2025.1624440](https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1624440).
- [17] Chen H, Chen ZX, Bai XY, et al. Metabolic and hepatic biomarkers associated with MASLD in the Chinese population[J]. *Sci. Rep.*, 2025, 15:31593. doi:[10.1038/s41598-025-17219-3](https://doi.org/10.1038/s41598-025-17219-3).
- [18] McGaha AL. Environment and health: endocrine-disrupting chemicals[J]. *FP Essent*, 2024, 545:23–30.
- [19] Mosca A, Manco M, Braghini MR, et al. Environment, endocrine disruptors, and fatty liver disease associated with metabolic dysfunction (MASLD) [J]. *Metabolites*, 2024, 14(1): 71. doi: [10.3390/metabo14010071](https://doi.org/10.3390/metabo14010071).
- [20] Chen J, Song P, Li C, et al. Endocrine disrupting chemicals exposure and health: an umbrella review[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 302:118574. doi:[10.1016/j.ecoenv.2025.118574](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.118574).
- [21] Yilmaz B, Terekci H, Sandal S, et al. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21(1):127–147. doi: [10.1007/s11154-019-09521-z](https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z).
- [22] Gómez-Olarte S, Mailänder V, Castro-Neves J, et al. The ENDOMIX perspective: how everyday chemical mixtures impact human health and reproduction by targeting the immune system[J]. *Biol Reprod*, 2024, 111(6):1170–1187. doi:[10.1093/biolre/iaoe142](https://doi.org/10.1093/biolre/iaoe142).
- [23] Cano R, Pérez JL, Dávila LA, et al. Role of endocrine-disrupting chemicals in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4807. doi: [10.3390/ijms22094807](https://doi.org/10.3390/ijms22094807).
- [24] Puengel T, Liu HY, Guillot A, et al. Nuclear receptors linking metabolism, inflammation, and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2668. doi: [10.3390/ijms23052668](https://doi.org/10.3390/ijms23052668).
- [25] Pan K, Xu J, Xu YZ, et al. The association between endocrine disrupting chemicals and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 205: 107251. doi:[10.1016/j.phrs.2024.107251](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107251).
- [26] Li CL, Yao ZY, Zhang YF, et al. Bisphenols exposure and non-alcoholic fatty liver disease: from environmental trigger to molecular pathogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1606654. doi:[10.3389/fendo.2025.1606654](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1606654).
- [27] Wang L, Shao Z, Wang X, et al. Xenobiotic-induced liver injury: Molecular mechanisms and disease progression[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 303:118854. doi:[10.1016/j.ecoenv.2025.118854](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.118854).
- [28] Calcaterra V, Cena H, Loperfido F, et al. Evaluating phthalates and bisphenol in foods: risks for precocious puberty and early-onset obesity[J]. *Nutrients*, 2024, 16(16):2732. doi:[10.3390/nu16162732](https://doi.org/10.3390/nu16162732).
- [29] Fu X, He J, Zheng D, et al. Association of endocrine disrupting chemicals levels in serum, environmental risk factors, and hepatic function among 5- to 14-year-old children[J]. *Toxicology*, 2022, 465:153011. doi:[10.1016/j.tox.2021.153011](https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153011).
- [30] Zou J, Gu Q, Gu D. Association between phthalates exposure and non-alcoholic fatty liver disease under different diagnostic criteria: a cross-sectional study based on NHANES 2017 to 2018[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1407976. doi: [10.3389/fpubh.2024.1407976](https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1407976).
- [31] Li L, Ouyang F, He J, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances are linked to incident primary dyslipidaemia: a prospective study from Chinese governmental employee cohort[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 302:118656. doi:[10.1016/j.ecoenv.2025.118656](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.118656).
- [32] Zhang XY, Zhao LG, Ducatman A, et al. Association of per- and polyfluoroalkyl substance exposure with fatty liver disease risk in US adults[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(5): 100694. doi: [10.1016/j.jhepr.2023.100694](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100694).
- [33] Guo Y, Guan X, You Y, et al. Association between organochlorine pesticides and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Findings from the Dongfeng-Tongji cohort[J]. *Environ Int*, 2025, 201:109571. doi:[10.1016/j.envint.2025.109571](https://doi.org/10.1016/j.envint.2025.109571).
- [34] India-Aldana S, Midya V, Betanzos-Robledo L, et al. Impact of metabolism-disrupting chemicals and folic acid supplementation on liver injury and steatosis in mother-child pairs[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(6):956–966. doi:[10.1016/j.jhep.2024.11.050](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.050).
- [35] Ng S, Chen LW, Chen ZY, et al. Endocrine disrupting chemicals in maternal and umbilical cord plasma and their associations with birthweight in the GUSTO cohort[J]. *Environ Health*, 2025, 24(1): 57. doi:[10.1186/s12940-025-01202-6](https://doi.org/10.1186/s12940-025-01202-6).
- [36] Stratakis N, Conti DV, Jin R, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances associated with increased susceptibility to liver injury in children[J]. *Hepatology*, 2020, 72(5):1758–1770. doi:[10.1002/hep.31483](https://doi.org/10.1002/hep.31483).
- [37] Chen H, Cui H, Meng Z. The nexus of environmental endocrine-disrupting chemical exposure and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: an emerging public health challenge[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2026, 309: 119513. doi: [10.1016/j.ecoenv.2025.119513](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.119513).
- [38] Lu Y, Ren L, Yu J, et al. Nuclear receptor networks as the central hub of endocrine-disrupting chemical neurotoxicity: a system toxicology perspective[J]. *Environ Sci Technol*, 2026, 60(5):3767–3783. doi:[10.1021/acs.est.5c14620](https://doi.org/10.1021/acs.est.5c14620).
- [39] Lința AV, Lolescu BM, Ilie CA, et al. Liver and pancreatic toxicity of endocrine-disruptive chemicals: focus on mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7420. doi:[10.3390/ijms25137420](https://doi.org/10.3390/ijms25137420).

- [40] Potiris A, Daponte N, Moustakli E, et al. Prenatal dietary exposure to endocrine disruptors and its lasting impact on offspring health[J]. *Toxics*, 2025, 13(10):864. doi:10.3390/toxics13100864.
- [41] Mogus JP, Marin M, Arowolo O, et al. Developmental exposures to common environmental pollutants result in long-term Reprogramming of hypothalamic-pituitary axis in mice[J]. *Environ Pollut*, 2024, 361:124890. doi:10.1016/j.envpol.2024.124890.
- [42] Su HY, Lai CS, Lee KH, et al. Prenatal exposure to low-dose di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) induces potentially hepatic lipid accumulation and fibrotic changes in rat offspring[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 269:115776. doi:10.1016/j.ecoenv.2023.115776.
- [43] Zhu CY, Yu PH, Sun Q, et al. Nuclear receptors in metabolism and diseases: Mechanistic and therapeutic insights[J]. *Pharmacol Res*, 2025, 218:107862. doi:10.1016/j.phrs.2025.107862.
- [44] Abdel-Rasol MA, El-Sayed WM. Nuclear receptors in metabolic, inflammatory, and oncologic diseases: mechanisms, therapeutic advances, and future directions[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1):843. doi:10.1186/s40001-025-03073-6.
- [45] Dallio M, Diano N, Masarone M, et al. Chemical effect of bisphenol A on non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(17):3134. doi:10.3390/ijerph16173134.
- [46] Zamora Z, Wang S, Chen YW, et al. Systematic transcriptome-wide meta-analysis across endocrine disrupting chemicals reveals shared and unique liver pathways, gene networks, and disease associations[J]. *Environ Int*, 2024, 183: 108339. doi: 10.1016/j.envint.2023.108339.
- [47] Wu Y, Sun W, Liu X, et al. PFOA and its substitutes disrupt fatty acid metabolism and impair erythrocyte homeostasis in zebrafish[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 302: 118546. doi: 10.1016/j.ecoenv.2025.118546.
- [48] Nielsen G, Reed E, Lara B, et al. Integrated assessment of the effects of PFOA exposure on hepatic transcriptome and lipid profiles in mice expressing human PPAR α [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2026, 506:117658. doi:10.1016/j.taap.2025.117658.
- [49] Li Z, Chu H, Yang L. White adipose tissue browning and peroxisome proliferator activated receptors in MASLD[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1667037. doi: 10.3389/fendo.2025.1667037.
- [50] Garcia MM, Pearce JL, Jacobellis MA, et al. Mixtures of p,p'-DDE, PCB153, BDE47, and PFOS alter adipocytic differentiation of 3T3-L1 cells[J]. *Toxics*, 2025, 13(11): 975. doi: 10.3390/toxics13110975.
- [51] Lei KW, Chen Y, Wu JX, et al. Mechanism of liver x receptor alpha in intestine, liver and adipose tissues in metabolic associated fatty liver disease[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 307: 142275. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142275.
- [52] Singhal R, Qaissi Z, Zheng H, et al. Sex-dependent modulation of PCB-mediated toxicity from a proteomic and microbiome perspective[J]. *Sci Rep*, 2025, 15:39903. doi:10.1038/s41598-025-23603-w.
- [53] Li X, Zhang X, Wei N, et al. Total alkaloids from *Coptis chinensis* Franch ameliorate hyperlipidemia and hepatic steatosis via dual pathway modulation of AMPK/SREBP-1c and PPAR α /LXR α in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1662325. doi: 10.3389/fphar.2025.1662325.
- [54] Lioci G, Gurrado F, Panera N, et al. Intestinal activation of LXR α counteracts metabolic-associated steatohepatitis features in mice[J]. *Nutrients*, 2025, 17(8):1349. doi:10.3390/nu17081349.
- [55] Xie XM, Zhang BY, Feng S, et al. Activation of gut FXR improves the metabolism of bile acids, intestinal barrier, and microbiota under cholestatic condition caused by GCDCA in mice[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(4): e03150-24. doi: 10.1128/spectrum.03150-24.
- [56] Xiong J, Chen G, He Y, et al. Oxymatrine reduces hepatic lipid synthesis in rat model of nonalcoholic steatohepatitis by regulating Sirt1/AMPK and LXR/Plin2/SREBP-1c pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2025, 407:111370. doi:10.1016/j.cbi.2024.111370.
- [57] Yan W, Zhang K, Guo J, et al. Bile acid-mediated gut-liver axis crosstalk: the role of nuclear receptor signaling in dynamic regulation of inflammatory networks[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1595486. doi:10.3389/fimmu.2025.1595486.
- [58] Yuan J, Xu H, Gan J, et al. Linking bisphenol A exposure to MASLD: insights from network toxicology and machine learning based on NHANES 2005–2012 data[J]. *Toxicol Res*, 2025, 14(6): tfaf165. doi:10.1093/toxres/tfaf165.
- [59] Yang R, Lu Y, Yin N, et al. Transcriptomic integration analyses uncover common bisphenol A effects across species and tissues primarily mediated by disruption of JUN/FOS, EGFR, ER, PPARG, and P53 pathways[J]. *Environ Sci Technol*, 2023, 57(48): 19156–19168. doi:10.1021/acs.est.3c02016.
- [60] Aydemir D, Karabulut G, Barlas N, et al. DEHP impairs the oxidative stress response and disrupts trace element and mineral metabolism within the mitochondria of detoxification organs[J]. *Toxicol Ind Health*, 2025, 41(2): 108–121. doi: 10.1177/07482337241306252.
- [61] Shao Y, Liu Q, Jiang Y, et al. Integrated network toxicology, molecular docking and transcriptomics reveal the mechanistic role of phthalate esters in metabolic disease pathogenesis[J]. *Food Chem Toxicol*, 2026, 207:115855. doi:10.1016/j.fct.2025.115855.
- [62] Dou J, Thangaraj SV, Zhou Y, et al. Developmental programming: Differing impact of prenatal testosterone and prenatal bisphenol-A-treatment on hepatic methylome in female sheep[J]. *Mol Cell*

- Endocrinol, 2025, 609:112655. doi:10.1016/j.mce.2025.112655.
- [63] Wang J, Lu P, Xie W. Atypical functions of xenobiotic receptors in lipid and glucose metabolism[J]. Med Rev (2021), 2022, 2(6):611–624. doi:10.1515/mr-2022-0032.
- [64] Hammoudeh N, Soukkaieh C, Hanano A. Exploring the role of hepatic lipid droplets in mouse liver toxicity induced by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: sequestration, biochemical alterations and gene regulation[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):40682. doi: 10.1038/s41598-025-21508-2.
- [65] Doskey CM, Fader KA, Nault R, et al. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters hepatic polyunsaturated fatty acid metabolism and eicosanoid biosynthesis in female Sprague-Dawley rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2020, 398:115034. doi:10.1016/j.taap.2020.115034.
- [66] Liu S. Aryl hydrocarbon receptor alleviates hepatic fibrosis by inducing hepatic stellate cell ferroptosis[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(23):e70278. doi:10.1111/jcmm.70278.
- [67] Liu A, Huang M, Xi Y, et al. Orchestration of gut-liver-associated transcription factors in MAFLD: from cross-organ interactions to therapeutic innovation[J]. Biomedicines, 2025, 13(6): 1422. doi: 10.3390/biomedicines13061422.
- [68] La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(1): 45–57. doi:10.1038/s41574-019-0273-8.
- [69] Foulds CE, Treviño LS, York B, et al. Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease[J]. Nat. Rev. Endocrinol., 2017, 13(8):445–457. doi:10.1038/nrendo.2017.42.
- [70] Bansal SK, Bansal MB. Pathogenesis of MASLD and MASH-role of insulin resistance and lipotoxicity[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2024, 59(S1):S10–S22. doi:10.1111/apt.17930.
- [71] Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: state of art[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2350. doi:10.3390/ijms22052350.
- [72] 董凯旋, 郑亚, 王玉平, 等. SIRT2在代谢功能障碍相关脂肪性肝病中的作用机制[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(6):1382–1388. doi: 10.12290/xhyxzz.2024-0103.
- Dong KX, Zheng Y, Wang YP, et al. Mechanism of SIRT2 in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2024, 15(6): 1382–1388. doi:10.12290/xhyxzz.2024-0103.
- [73] Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice[J]. J Hepatol, 2017, 66(5):1037–1046. doi:10.1016/j.jhep.2017.01.022.
- [74] 曹丽丽, 额尔德木图, 莲花, 等. NLRP3炎症小体在肝脏疾病中的研究进展[J]. 生命科学, 2025, 37(3):304–312. doi:10.13376/j.cbls/2025031.
- Cao LL, DE Mu-TE ER, Lian H, et al. Research progress of NLRP3 inflammasome in liver diseases[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2025, 37(3):304–312. doi:10.13376/j.cbls/2025031.
- [75] Wang J, Liu H, Kou X, et al. Toxic effects of DEHP and MEHP on gut-liver axis in rats via intestinal flora and metabolomics[J]. iScience, 2024, 27(11):111135. doi:10.1016/j.isci.2024.111135.
- [76] Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo C, et al. Endocrine disruptors in food: impact on gut microbiota and metabolic diseases[J]. Nutrients, 2020, 12(4):1158. doi:10.3390/nu12041158.
- [77] Calero-Medina L, Jimenez-Casquet MJ, Heras-Gonzalez L, et al. Dietary exposure to endocrine disruptors in gut microbiota: a systematic review[J]. Sci Total Environ, 2023, 886: 163991. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.163991.
- [78] Pandey SN, Goyal K, Rana M, et al. Microbiome-derived bile acids as endogenous regenerative mediators in liver repair[J]. Regen Ther, 2025, 30:681–690. doi:10.1016/j.reth.2025.08.011.
- [79] Jing MH, Jiang YY. Microbiome-mediated crosstalk between T2DM and MASLD: a translational review focused on function[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16: 1677175. doi: 10.3389/fendo.2025.1677175.
- [80] Simbrunner B, Paternostro R, Reiberger T, et al. Bile acid signaling in MASLD: From pathogenesis to therapeutic applications[J]. Hepatology, 2025. doi: 10.1097/HEP.0000000000001539. [Online ahead of print]
- [81] Yang-Jensen SK, Nägele NS, Jensen BAH. From gut to blood: barrier dysfunction as a driver of systemic low-grade inflammation in cardiometabolic disease[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2025, 329(6):C1723–C1741. doi:10.1152/ajpcell.00704.2025.
- [82] Bai WH, Zhu Z. Multiorgan crosstalk in MASLD/MASH: from hepatic pathogenesis to systemic complications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16: 1720780. doi: 10.3389/fendo.2025.1720780.
- [83] Henney AE, Riley DR, Anson M, et al. Target trial emulations of GLP-1 and dual GLP-1/GIP agonists to reduce major adverse liver outcomes in type 2 diabetes[J]. Liver Int, 2025, 45(10):e70367. doi: 10.1111/liv.70367.
- [84] 洪琦, 万世勇, 张楠, 等. 基于代谢环境改善的代谢功能障碍相关脂肪性肝炎新药研发进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2026, 45(4): 263–272. doi:10.14109/j.cnki.xyylc.2026.04.04.
- Hong Q, Wan SY, Zhang N, et al. Emerging therapeutics targeting metabolic milieu improvement for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2026, 45(4): 263–272. doi: 10.14109/j.cnki.xyylc.2026.04.04.
- [85] Azizoltani A, Niknam B, Taghizadeh-Teymorloei M, et al.

- Therapeutic implications of obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, in the treatment of liver fibrosis[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 189:118249. doi:10.1016/j.biopha.2025.118249.
- [86] European Association for the Study of the Liver EASL, European Association for the Study of Diabetes EASD, European Association for the Study of Obesity EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. J Hepatol, 2024, 81(3):492–542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
- [87] 熊佳, 曾加, 周小仙, 等. 益生菌辅助治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝病的研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2025, 46(7):163–174. doi:10.12259/j.issn.2095–610X.S20250720.
- Xiong J, Zeng J, Zhou XX, et al. Research advances on probiotics-assisted therapy for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. Journal of Kunming Medical University, 2025, 46(7):163–174. doi:10.12259/j.issn.2095–610X.S20250720.
- [88] Wang SL, Liang S, Li SY, et al. Lactobacillus rhamnosus GG attenuates MASLD/MASH progression by modulating gut microbiota and metabolic pathways[J]. Front Microbiol, 2025, 16:1586678. doi:10.3389/fmicb.2025.1586678.
- [89] Yan F, Wang X, Du Y, et al. Pumpkin soluble dietary fiber instead of insoluble one ameliorates hyperglycemia via the gut microbiota-gut-liver axis in db/db mice[J]. J Agric Food Chem, 2025, 73(2):1293–1307. doi:10.1021/acs.jafc.4c08986.
- [90] Mentsiou Nikolaou E, Kalafati IP, Dedoussis GV. The interplay between endocrine-disrupting chemicals and the epigenome towards metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a comprehensive review[J]. Nutrients, 2024, 16(8):1124. doi:10.3390/nu16081124.
- (本文编辑 宋涛)
- 本文引用格式:** 张延泽, 陈旭永, 王敏. 环境内分泌干扰物在代谢功能障碍相关脂肪性肝病发生发展中的作用及机制研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(7): 1441–1452. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.260312
- Cite this article as:** Zhang YZ, Chen XY, Wang M. Endocrine-disrupting chemicals in the development and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: mechanisms and research progress[J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(7): 1441–1452. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.260312

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表述可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内拒绝在本刊发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部